

5. Цепяева О. В., Немтарев А. В., Григорьева Л. Р. и др. Пат. РФ. № 2665922 (2018) // Бюлл. Изобрет. 2019. № 25.

* Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 19-33-90275.

УДК 577.181.6+615.322

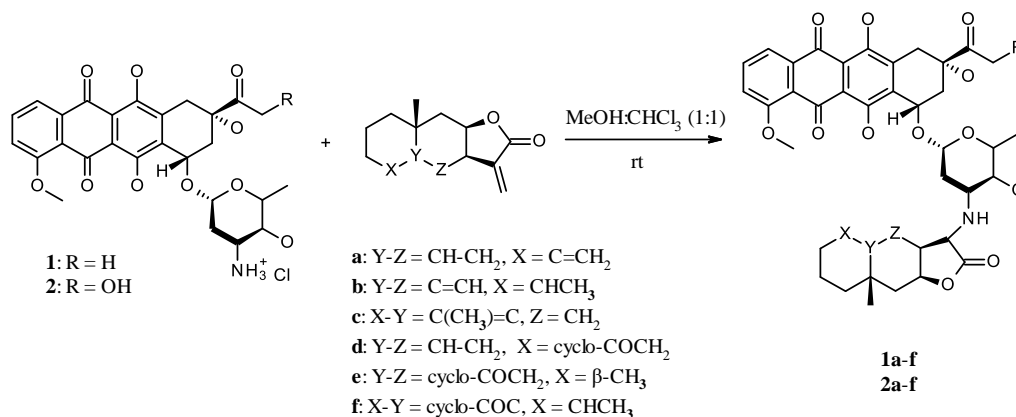
С. А. Пухов, А. В. Семаков,
А. А. Глоба, Л. В. Аникина,
С. В. Афанасьева, С. Г. Клочков

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт физиологически активных веществ РАН,
142432, Россия, г. о. Черноголовка, Северный проезд, 1,
pukhov.sergey@gmail.com

КОНЬЮГАТЫ АНТРАЦИКЛИНОВЫХ АНТИБИОТИКОВ С СЕСКВИТЕРПЕНОВЫМИ ЛАКТОНАМИ*

Ключевые слова: антрациклиновые антибиотики, сесквитерпеновые лактоны, цитотоксичность.

Проблема разработки высокоэффективных противоопухолевых препаратов и подходов, позволяющих снизить их побочные эффекты, является весьма актуальной. Применение антрациклиновых антибиотиков в большинстве случаев сопровождается выраженными органотоксическими эффектами. Для их снижения, а также для преодоления лекарственной устойчивости получены конъюгаты доксо- и даунорубицина с природными лактонами по методике, разработанной ранее [1].



Синтезированные производные доксо- и даунорубицина с алантолактонами по 3'-аминогруппе антрациклинов **1a-f** и **2a-f**, а также исходные

соединения (на схеме) были оценены на предмет проявления цитотоксической активности по отношению к опухолевым клеточным линиям HL-60, Jurkat и K562 с помощью ресазурин-теста [2]. Концентрации, вызывающие гибель 50 % клеток, представлены в виде гистограмм на рисунке 1.

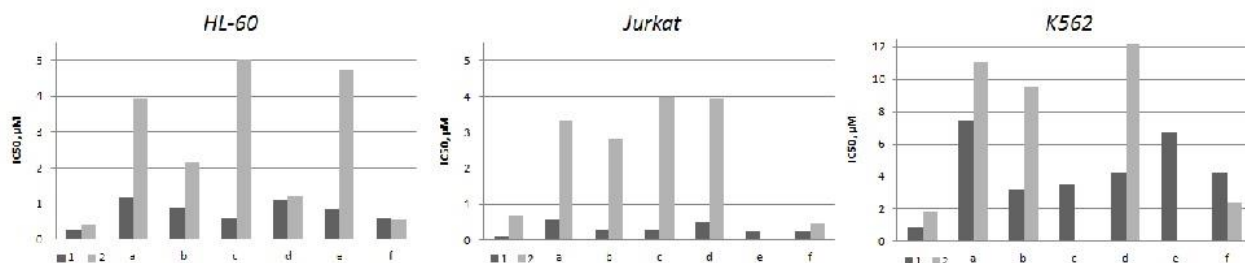


Рисунок 1. IC₅₀ исследуемых соединений **1a-f**, **2a-f** и исходных антрациклинов для клеток линий HL-60, Jurkat и K562

В результате исследования цитотоксической активности соединений наиболее устойчивой линией оказалась линия клеток миелоидного лейкоза K562. Как сам докосорубицин **2**, так и его производные проявили меньшую активность по отношению к исследуемым клеткам. Несмотря на то, что все синтезированные соединения (за исключением конъюгата докосорубицина **2** с эпоксиаллоалантолактоном **f** на клетках Jurkat) показали меньшую активность, предполагается, что резистентные к антибиотикам клетки будут чувствительны к производным с сесквитерпеновыми лактонами.

Так, клетки линии K562 культивировали в присутствии даунорубицина, и в результате была получена резистентная линия K562/DNR. И для родительской, и для резистентной определили IC₅₀ для **1** и **1-d** после 24, 48 и 72 часов инкубации. Конъюгат **1-d** демонстрирует меньшее снижение цитотоксичности, чем даунорубицин **1** в 3, 5 и 25 раз (через 24, 48 и 72 часа соответственно), на всем протяжении опыта оставаясь достоверно более активным соединением.

Список литературы

1. Semakov A. V., Anikina L. V., Pukhov S. A. et al. // Chemistry of Natural Compounds. 2016. Vol. 52 (4). P. 695–696.
2. Rampersad S. N. // Sensors. 2012. Vol. 12 (9). P. 12347–12360.

* Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 19-73-00343).